

氏名	小 林 佐和子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 4295 号
学位授与年月日	平成15年 3 月25日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Apoptosis of T Cells in the Hepatic Fibrotic Tissue of the Rat: A Possible Inducing Role of Hepatic Myofibroblast-like Cells (ラット線維化肝におけるTリンパ球のアポトーシス:肝筋線維芽細胞の関与)
論文審査委員	主 査 教 授 荒 川 哲 男      副主査 教 授 木 下 博 明 副主査 教 授 中 島 裕 司

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】慢性肝炎は病理学的に線維化とリンパ球浸潤によって特徴づけられるが、線維化肝におけるリンパ球の動態についてはよく知られていない。最近、臓器の免疫学的恒常性維持の観点から、炎症巣でのリンパ球のアポトーシスが注目されている。今回、肝線維化巣での炎症の消長に果たすリンパ球アポトーシスの役割を知る目的で、ラット線維化肝にコンカナバリンA(Con A)を用いて炎症を惹起し、Tリンパ球のアポトーシスを検索した。また、肝筋線維芽細胞の関与を知るために、脾Tリンパ球と活性化肝星細胞との共培養実験を行った。

【方法】雄性Wistarラットの腹腔にブタ血清を投与し肝線維化を作製した。Con A(5 mg/匹)を静注1、4日後の肝をH-E染色、免疫染色、TUNEL法及び電子顕微鏡により観察した。また、Con A活性化脾リンパ球と肝より分離した星細胞を共培養し、TUNEL法及び電子顕微鏡により観察した。

【結果】Con A 投与1日後に、活性化したTリンパ芽球が肝実質およびグリソン鞘や線維性隔壁に集積した。線維化組織では、リンパ芽球は、星細胞ないし線維芽細胞に由来すると考えられる筋線維芽細胞と接着し、そのうちのいくつかはアポトーシスに陥っていた。4日後には芽球は小リンパ球となり、浸潤細胞数は減少した。TUNELとアルファ平滑筋アクチン( $\alpha$ SMA)の二重染色で、線維性隔壁では $\alpha$ SMA陽性の筋線維芽細胞に接してTUNEL陽性リンパ球が存在した。さらに、活性化星細胞(=筋線維芽細胞)との共培養によって、Con A活性化Tリンパ球は高率にアポトーシスに陥った。

【結論】肝線維化組織に浸潤した活性化リンパ球の一部はアポトーシスにより取り除かれること、その現象に筋線維芽細胞が関与することが示された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

慢性肝炎は病理学的に線維化とリンパ球浸潤によって特徴づけられるが、線維化肝におけるリンパ球の動態についてはよく知られていない。最近、臓器の免疫学的恒常性維持の観点から、炎症巣でのリンパ球のアポトーシスが注目されている。本研究は、肝線維化巣での炎症の消長に果たすリンパ球アポトーシスの役割を知る目的で、ラット線維化肝にコンカナバリンA(Con A)を用いて炎症を惹起し、Tリンパ球のアポトーシスを検索したものである。また、肝筋線維芽細胞の関与を知るために、脾Tリンパ球と活性化肝星細胞との共培養実験を併せて行っている。

方法は雄性Wistarラットの腹腔にブタ血清を投与し肝線維化を作製した。Con A (5mg/匹) を静注1、4日後の肝をH-E染色、免疫染色、TUNEL法及び電子顕微鏡により観察した。また、Con A活性化脾リ

ンパ球と肝より分離した星細胞を共培養し、TUNEL法及び電子顕微鏡により観察した。

その結果、Con A投与1日後に、活性化したTリンパ芽球が肝実質およびグリソン鞘や線維性隔壁に集積した。線維化組織では、リンパ芽球は筋線維芽細胞と接着し、アポトーシスに陥っていた。4日後には芽球は小リンパ球となり、浸潤細胞数は減少した。TUNELとアルファ平滑筋アクチン( $\alpha$ SMA)の二重染色で、線維性隔壁では $\alpha$ SMA陽性の筋線維芽細胞に接してTUNEL陽性リンパ球が存在した。さらに、筋線維芽細胞(活性化星細胞)との共培養によって、Con A活性化Tリンパ球は高率にアポトーシスに陥った。

以上より、肝線維化組織に浸潤した活性化リンパ球の一部はアポトーシスにより取り除かれること、その現象に筋線維芽細胞が関与することが示された。

この成績は免疫学的恒常性維持の観点から、線維化肝の病態をはじめて明らかにしたものであり、著者は博士(医学)の称号を授与されるに値するものと判定した。